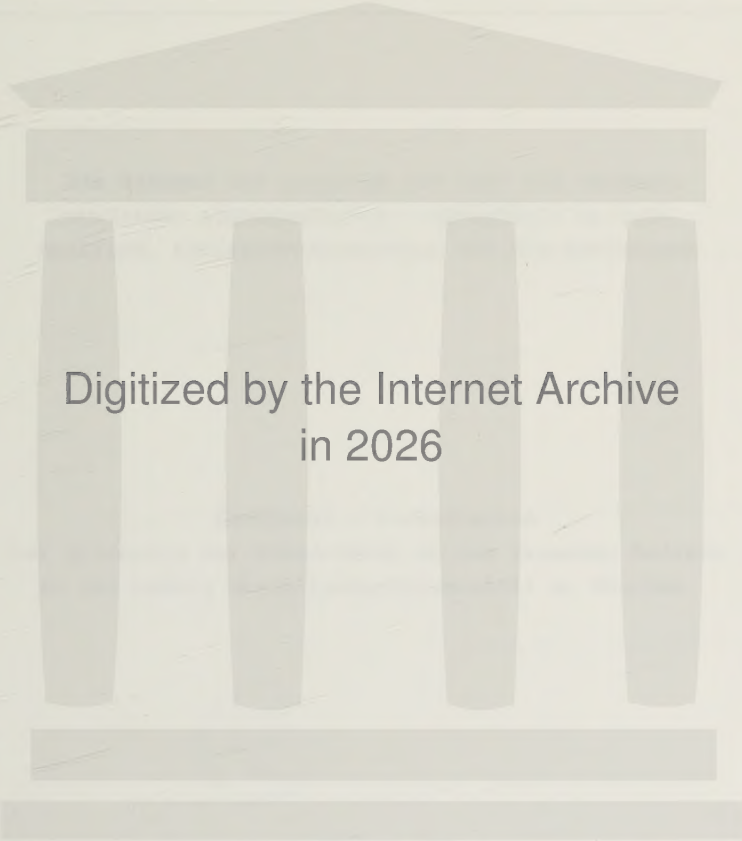


**DIE WIRKUNG VON DOXAPRAM
AUF EINE VON FENTANYL INDUZIERT
ATEMDEPRESSION – ARTERIELLE BLUTGAS-
ANALYSEN, KREISLAUFÜBERWACHUNG
UND EEG-KONTROLLEN**

Stanislawa Maria Gutzeit

1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555615_0095

Aus der Anästhesieabteilung (Vorstand: Prof. Dr. A. Doenicke)
der Chirurgischen Poliklinik der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. F. Holle)

DIE WIRKUNG VON DOXAPRAM AUF EINE VON FENTANYL
INDUZIERTER ATEMDEPRESSION - ARTERIELLE BLUTGAS-
ANALYSEN, KREISLAUFÜBERWACHUNG UND EEG-KONTROLLEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Stanislawa Maria Gutzeit
aus Herrsching

1977

Mit Genehmigung des Fachbereiches Medizin
der Universität München

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Doenicke
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Holle
Dekan: Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 21. 9. 1977



Für Tamara, Inka und Arndt

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. <u>Einleitung</u>	1
II. <u>Methoden</u>	2
a) Pharmaka	2
b) Probanden	4
c) Vorbereitung	5
d) EEG- und Oculogrammableitungen	5
e) Überwachung von Kreislauf und Atmung	5
f) Versuchsdauer und äußere Umstände	6
g) Versuchsablauf	6
h) Analyse der Blutproben	6
i) EEG-Auswertung	7
k) Befragung der Versuchspersonen	7
l) Statistische Auswertung der Ergebnisse	9
III. <u>Ergebnisse</u>	11
a) Atmung	11
b) Blutgasanalysen	13
c) Kreislauf	25
d) EEG-Auswertung	29
e) Probandenbefragung	39
IV. <u>Diskussion</u>	40
V. <u>Zusammenfassung</u>	44
VI. <u>Literaturverzeichnis</u>	46

I. Einleitung

Es ist allgemein bekannt, daß alle gebräuchlichen Analgetika, sowohl die Atemfrequenz als auch das Atemvolumen reduzieren (2, 14). Diese unerwünschte Nebenwirkung veranlaßte schon seit längerer Zeit die Suche nach einer Substanz, die die Atemdepression aufheben könnte.

In mehreren vergleichenden Untersuchungen von Atemstimulantien erwies sich Doxapram Hydrochlorid als die bei weitem wirksamste Substanz (15, 16, 30, 38, 51, 69, 70). Gleichzeitig waren bei ihr unerwünschte Nebenwirkungen wie ZNS-Stimulation und Krämpfe am geringsten (18, 51, 64). Trotz seiner analeptischen Wirkung beeinträchtigte Doxapram auch nicht die analgetische Wirkung von Morphinen (11, 24, 26, 27). Somit scheint Doxapram von allen vergleichbaren Substanzen dem Ideal eines selektiven Atemstimulans am nächsten zu kommen.

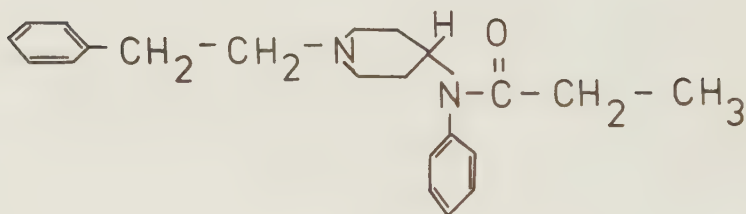
In der vorliegenden Arbeit dient eine von dem Analgetikum Fentanyl induzierte Atemdepression als Modell, die Wirkung von Doxapram anhand von Blutgasanalysen, sowie EEG- und Kreislaufkontrollen zu untersuchen.

II. Methoden

a) Pharmaka

1. Fentanyl

Das Piperidinderivat Fentanyl besitzt die folgende chemische Strukturformel:



1-N-2-Phenyläthyl-4-N-propionyl-anilino-piperidin

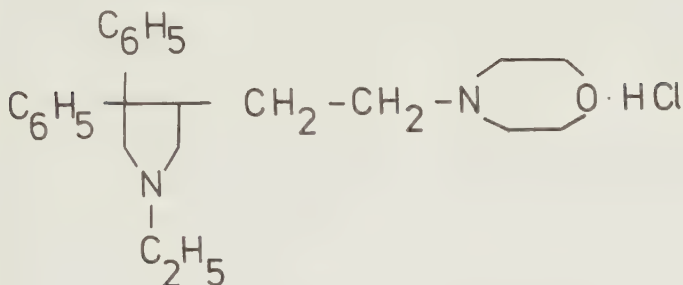
Fentanyl ist ein sehr starkes Analgetikum mit einer etwa 100fach stärkeren Wirkung als Morphin (5, 7, 10).

Seine Wirkungsdauer in äquianalgetischen Dosen beträgt etwa 20 bis 30 Minuten (36).

Abgebaut wird die Substanz vermutlich in der Leber unter der Wirkung von Amino-oxidasen (32). Die von Fentanyl ausgelöste Atemdepression ähnelt der des Pethidins (55). Hauptsächlich wird Fentanyl in der Neuroleptanalgesie, bei Kombinationsnarkosen mit Halothan und Enfluran, sowie bei Kurznarkosen mit z.B. Etomidate zur Ergänzung der den Hypnotika fehlenden analgetischen Komponente eingesetzt (9).

2. Doxapram Hydrochlorid^{*)}

Strukturformel:



1-Äthyl-4-(2-(4-morpholino)äthyl-3,3-diphenyl-pyrrolidinon · HCl

Doxapram führt zu einer Anregung der Atmung über die Chemorezeptoren am Glomus caroticum (29, 30, 33, 44). Bei höherer Dosierung kann jedoch auch das Atemzentrum direkt stimuliert werden (19). Doxapram unterscheidet sich daher von anderen Analeptika, die in erster Linie zentral wirken (40, 69). Wegen des peripheren Angriffspunktes liegt das Verhältnis von therapeutischer zu konvulsiver Wirkung ungleich günstiger als bei anderen Analeptika (70 : 1; als Vergleich: Ethamivan 35 : 1) (18).

Die atemanregende Wirkung wird gewöhnlich schon 20 bis 40 Sekunden nach der Gabe beobachtet, erreicht ihr Maximum nach 1 bis 2 Minuten und klingt nach fünf bis zwölf Minuten wieder ab (46, 56, 57, 64). Es kommt dabei zu einer Steigerung der Atemfrequenz und noch stärker des Atemzugvolumens (28, 56, 61).

Der Abbau erfolgt durch die Spaltung des Morpholinringes und die Ausscheidung der Spaltprodukte über die Niere (3).

Nebenwirkungen sind vorwiegend durch Miterregung von vegetativen Zentren bedingt. Es kann so zu Blutdruck- und Herzfrequenzsteigerungen, Wärmegefühl, Schwitzen, Hyperaktivität, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen kommen (28, 38, 61, 64).

^{*)} In der Bundesrepublik zur Zeit noch nicht zugelassen

b) ProbandenTABELLE 1ANGABEN ÜBER ALTER UND GEWICHT DER VERSUCHSPERSONEN

Versuchsperson		Alter	Gewicht
		(J)	(kg)
1	M.B.	33	70
2	W.K.	28	80
3	M.K.	30	80
4	P.S.	19	55
5	O.H.	34	67
6	W.H.	33	73
7	M.R.	24	73
8	C.B.	21	80
9	B.S.	23	70
10	K.S.	23	58
11	A.W.	23	82
Mittelwert		26,45	71,64
mittl. Fehler		$\pm$ 1,61	$\pm$ 2,71

Die Untersuchung wurde an elf freiwilligen gesunden männlichen Versuchspersonen durchgeführt. Ihr Alter und Gewicht ist in Tabelle 1 zusammengestellt. Im Abstand von sieben Tagen wurde jede Person zwei Versuchen unterzogen, bei denen 0,15 mg pro 70kg Körpergewicht (entsprechend 0,00214 mg/kg) Fentanyl zusammen mit entweder 1,0 mg pro kg KG Doxapram (Versuch 2) oder dem gleichen Volumen einer Placebolösung (Versuch 1) injiziert wurde. Die nummerierten Ampullen mit Placebo- bzw. Originalsubstanz wurden von der Firma BRENNER (Alpirsbach) zur Verfügung gestellt. Die Versuchsserie wurde als randomisierte Doppelblindstudie

durchgeführt. Diejenigen Probanden, denen im ersten Versuch Doxapram injiziert wurde, erhielten im zweiten Placebo und umgekehrt. Auf diese Weise diente jede Versuchsperson als ihre eigene Kontrolle.

c) Vorbereitung

Die Probanden fanden sich morgens nüchtern nach ausreichendem Nachtschlaf zu den Versuchen ein. Unter Lokalanästhesie wurde jedem ein intraarterieller Katheter (Abbocath 20, Firma ABOTT, Ingelheim) in die rechte A. radialis, sowie ein intravenöser Katheter (Abbocath 14 oder 16) in eine Vene am linken Unterarm eingelegt. Am linken Oberarm wurde eine Blutdruckmanschette zur Messung nach Riva Rocci befestigt.

d) EEG- und Oculogramableitungen

Zur Ableitung des Elektro-Enzephalogrammes (EEG) wurden elf Brückenelektroden unter einer Elektrodenhaube vom Typ Ediswan in zwei paramedianen Reihen frontal, präzentral, zentral, temporal und occipital angelegt. Die raschen (RAB) und langsamen Augenbewegungen (LAB) wurden über zwei Klebeelektroden an den lateralen Lidwinkeln registriert.

e) Überwachung von Atmung und Kreislauf

Zur Messung der Herzfrequenz dienten zwei an den Handgelenken angebrachte EKG-Elektroden. Ein am Nasenflügel befestigtes Thermoelement registrierte die Atemfrequenz der Probanden. Auf die Messung des Atemzugvolumens wurde bewußt verzichtet, da diese die aktive Mitarbeit der Probanden erfordert und daher die Elektroenzephalo- und Oculogramme beeinflussen würde. Der Blutdruck wurde regelmäßig zu den unter g) angegebenen Zeiten gemessen.

f) Versuchsdauer und äußere Umstände

Die Dauer der Versuche betrug zusammen mit der Vorbereitungszeit etwa zwei Stunden. Während der Experimente, bei denen die Personen auf einem gepolsterten Untersuchungsbett lagen, herrschte absolute Ruhe, und die Beleuchtung war leicht abgedunkelt, um exogene Störfaktoren auf ein Minimum zu reduzieren.

g) Versuchsablauf

EEG, Oculogramm, Herz- und Atemfrequenz wurden von 10 Minuten vor bis 60 Minuten nach der Fentanylgabe durch einen Neuroscript EC 97/12 (Firma HELLIGE, Freiburg) fortlaufend mitgeschrieben. Zum Zeitpunkt 0 wurden 0,15 mg pro 70 kg KG Fentanyl innerhalb von 15 Sekunden durch den Venenkatheter injiziert und eine Minute später 1,0 mg pro kg KG Doxapram oder ein entsprechendes Volumen Placebolösung innerhalb von 30 Sekunden.

Jeweils 1,0 bis 1,5 ml arteriellen Blutes wurden vor und 3, 5, 7, 9, 11, 14, 17, 20, 30 und 60 Minuten nach der Fentanylgabe über den Arterienkatheter entnommen.

Der systolische und diastolische Blutdruck wurden 10 Minuten und unmittelbar vor, sowie 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 30 und 60 Minuten nach der Fentanylgabe gemessen.

h) Analyse der Blutproben

Die arteriellen Blutproben bis zur 20. Minute wurden zunächst bei +4°C gelagert, um dann noch während des laufenden Versuches an einem automatischen Blutgasanalysator (Firma CORNING, Gießen) verarbeitet zu werden. Ebenso wurde die Probe der 30. Minute bis zum Versuchsende bei +4°C aufgehoben und dann gemeinsam mit der 60-Minutenprobe analysiert. Aus jeder Probe wurden der pH-Wert, der Kohlendioxid- und der Sauerstoffpartialdruck ($p\text{CO}_2$ und $p\text{O}_2$), die Sauerstoffsättigung, das Standardbicarbonat und der Basenüberschuß bestimmt.

i) EEG- und Oculogrammauswertung

Aus den abgeleiteten EEG-Kurven bestimmte ein erfahrener Neurologe visuell in Intervallen von je 40 Sekunden das Vigilanzstadium unter Verwendung des Schemas von LOOMIS (39) in der Modifikation von KUGLER (35). In diesem Schema erfolgt die Einteilung wie aus Tabelle 2 hervorgeht. Bestimmten Wellenlängenkonstanten werden dabei entsprechende Symbole zugeordnet (A_0 , A_1 , A_2 , B_0 , B_1 , B_2 E_0 , E_1 , E_2 und F). Jedes dieser Symbole beschreibt ein Schlafstadium (Vigilanz: Vig.). Die Graphoelemente (Vertex-Wellen: V, K-Komplexe: K, Sigma: σ , Rho: ρ , Delta: δ , Theta: θ) wurden ebenfalls in 40-Sekunden-Epochen ausgewertet. Die Häufigkeit der RAB und LAB wurde in 10 Stadien eingeteilt (Stadium 0 = nicht vorhanden, Stadium 10 = über den ganzen Zeitraum vorhanden und andere Stadien = entsprechende Zwischenwerte).

k) Befragung der Versuchspersonen

Nach jedem Versuch wurden mit einem Fragenkatalog die subjektiven Aussagen der Probanden festgehalten und durch objektive Beobachtungen des Versuchsleiters ergänzt. Dabei wurde besonders auf vegetative Zeichen geachtet wie Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen, Wärmegefühl, Angst, Schwindel, Juckreiz, Atemnot, Husten und Zwang zu schnellem Atmen.

TABELLE 2: EINTEILUNG DER VIGILANZSTADIEN NACH LOOMIS, MODIFIZIERT VON KUGLER

VERHALTEN	STADIUM	EEG-MUSTER		REAKTION
		FÜHRENDES KENNZEICHEN	EEG-MUSTER	
Wachheit	A ₀	Normvariante		Visuelle Blockadereaktion VBR
Schläfrigkeit	A ₁	α -Diffusion		VBR verringert
	A ₂	α niedrig spärlich, langsam		VBR paradox
	B ₀	niedrige ϑ		VBR fehlt
Einschlafen	B ₁	σ niedrig, ϑ mittelhoch		niedrige Vertex-Wellen
	B ₂	σ niedrig, ϑ mittelhoch		hohe Vertex-Wellen
Leichter Schlaf	C ₀	hohe ϑ und σ , 30% der Zeit		K-Komplexe
	C ₁	hohe ϑ 50% der Zeit		
	C ₂	langsame ϑ , fast konstant		
Mittlerer Schlaf	D ₀	δ bis 30% der Zeit		breite K-Komplexe
	D ₁	δ bis 50% der Zeit		
	D ₂	δ bis 80% der Zeit		
Tiefer Schlaf	E ₀	δ kontinuierlich		δ -Aktivitäten
	E ₁	δ sehr hoch		
	E ₂	δ sehr langsam und hoch		
	F	periodisch langsame Gruppen flache Strecken		keine

1) Statistische Auswertung der Ergebnisse

Mit einem Kleincomputer HP 65 (Firma HEWLETT-PACKARD, Frankfurt) wurden zunächst von allen gewonnenen Ergebnissen Mittelwert, Standardabweichung und mittlerer Fehler berechnet. Die Mittelwerte der Fentanyl-Placebo-Experimente wurden dann mit Hilfe des gepaarten Student-t-Testes mit denen der Fentanyl-Doxapram-Versuche verglichen. Dabei wurden drei verschiedene Wahrscheinlichkeitsgrade für statistisch signifikante Unterschiede festgelegt ($p < 0,05$, $p < 0,01$, und $p < 0,001$). Darüber hinaus wurde jeder einzelne Punkt einer Kurve statistisch mit dem jeweiligen Ausgangswert verglichen. Der Übersichtlichkeit halber wurden für signifikante Unterschiede lediglich zwei Wahrscheinlichkeitsgrade bestimmt ($p < 0,05$ und $p < 0,001$).

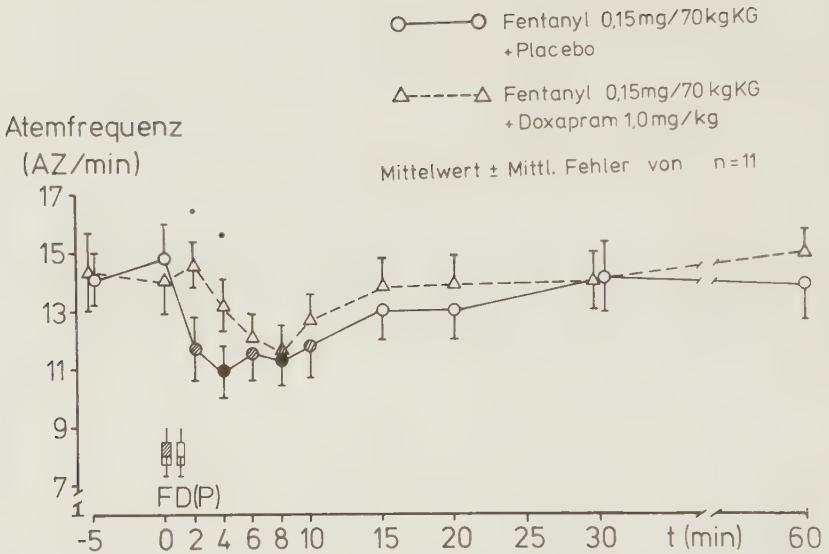


Abb. 1: Verlauf der Atemfrequenz (in Atemzügen/min) bei 11 Probanden vor und nach der Gabe von Fentanyl 0,15 mg pro 70 kg Körpergewicht und Placebo (Versuch 1, durchgezogene Linie, runde Symbole) und von Fentanyl in gleicher Dosierung zusammen mit Doxapram Hydrochlorid 1,0 mg pro kg Körpergewicht (Versuch 2, unterbrochene Linie, dreieckige Symbole). Weiße Symbole = kein statistisch signifikanter Unterschied, schräg schraffierte Symbole = $p < 0,05$ und schwarze Symbole = $p < 0,001$ gegenüber dem jeweiligen Ausgangswert. * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$ und *** = $p < 0,001$ eines bestimmten Punktes der einen gegenüber dem entsprechenden Punkt der anderen Kurve. F  markiert den Injektionszeitpunkt des Fentanyls (0. Minute) und D(P)  denjenigen von Doxapram (1. Minute), bzw. von Placebo.

III. Ergebnisse

a) Atmung

Wie aus Abbildung 1 ersichtlich ist, finden sich bei beiden Versuchsgruppen Ausgangswerte zwischen 14,0 und 14,8 Atemzüge (AZ) pro Minute. Fentanyl löst bereits zwei Minuten nach der Injektion eine signifikante Erniedrigung ($p < 0,05$) der Atemfrequenz aus. Bis einschließlich der 10. Minute liegen alle Werte unterhalb von 12 AZ pro Minute und sind damit deutlich ($p < 0,05$ und $0,001$) gegenüber dem Basalwert erniedrigt. Die Werte der 15. und 20. Minute liegen zwar noch unterhalb des Ausgangswertes, unterscheiden sich aber statistisch nicht mehr von ihm. In der 30. und 60. Minute wird das Ausgangsniveau wieder erreicht.

In der Fentanyl-Doxapram-Serie stimmt zwei Minuten nach der Fentanylgabe die Atemfrequenz noch mit dem Ausgangswert überein ($14,6 \pm 0,8$ AZ/min). Erst ab der 4. Minute kommt es trotz der Doxapramgabe zu einem Abfall der Frequenz, der jedoch weniger stark ausgeprägt ist als nach Fentanyl und Placebo. Acht Minuten nach Fentanyl bzw. sieben Minuten nach Doxapram findet sich zum ersten und einzigen Male ein Wert ($11,6 \pm 0,9$ AZ/min), der signifikant gegenüber dem Ausgangswert erniedrigt liegt ($p < 0,05$). Schneller als bei Gruppe 1 (Fentanyl und Placebo) wird in Gruppe 2 (Fentanyl und Doxapram) schon ab der 15. Minute der Ausgangswert wieder erreicht.

Vergleicht man beide Kurven miteinander, so findet man in der Gruppe 2 zwei und vier Minuten nach der Fentanylinjektion signifikant höhere ($p < 0,05$) Werte ($14,6 \pm 0,8$ und $13,2 \pm 0,9$ AZ/min) als in Gruppe 1 ($11,7 \pm 1,1$ und $10,9 \pm 0,9$ AZ/min). 1 mg pro kg KG Doxapram ist somit in der Lage, die von Fentanyl induzierte Atemdepression um vier bis sechs Minuten hinauszuzögern. Unter Doxapram scheint auch die Atemdepression schneller wieder abzuklingen, jedoch unterschieden sich spätere Werte statistisch nicht voneinander.

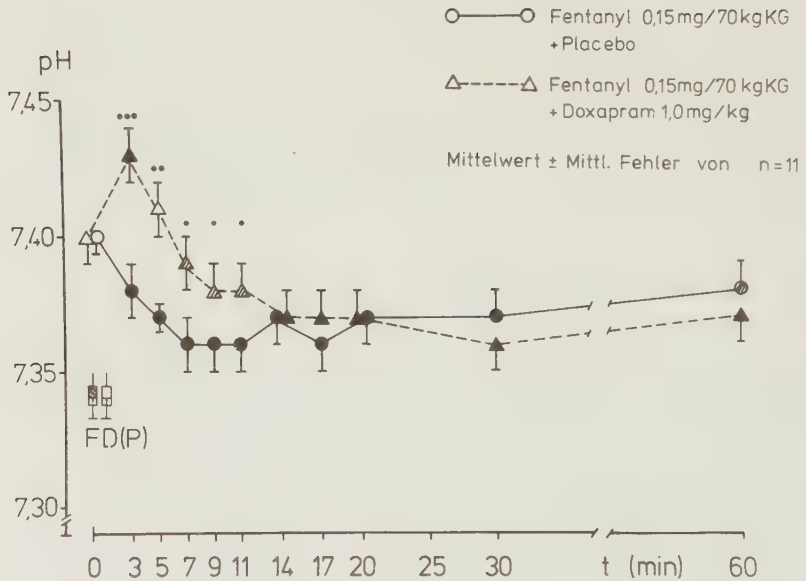


Abb. 2: Verhalten des pH-Wertes vor und nach der Gabe von Fentanyl und Placebo (Versuch 1) und Fentanyl und Doxapram (Versuch 2). Dargestellt ist der Mittelwert $\pm$ mittlerer Fehler von $n = 11$ Probanden. Dosierung, Zeichen- und Statistikcode wie in Abb. 1.

b) Blutgasanalysen

In Abbildung 2 ist das Verhalten des pH-Wertes der beiden Versuchsgruppen dargestellt. Beide Kurven haben einen Ausgangswert von 7,40. In Gruppe 1 kommt es bereits in der 3. Minute zu einem hochsignifikanten Abfall ($p < 0,001$) des pH-Wertes auf $7,38 \pm 0,01$. Alle weiteren Punkte der Kurve liegen bei 7,37 oder 7,36 und damit ebenfalls niedriger ($p < 0,001$) als der Basalwert. Erst zum Versuchsende kommt es wieder zu einem Ansteigen des pH-Wertes, doch liegt auch noch der 60-Minutenwert unterhalb ($p < 0,05$) des Ausgangswertes.

In der Gruppe 2 kommt es im Gegensatz dazu zunächst zu einem rapiden ($p < 0,001$) Anstieg des pH-Wertes auf $7,43 \pm 0,01$. Der 5-Minutenwert liegt mit $7,41 \pm 0,01$ zwar höher als der Ausgangswert, jedoch ist der Unterschied nicht signifikant. Von der 7. bis zur 11. Minute finden sich schließlich erniedrigte Werte ($p < 0,05$) und ab der 14. Minute erreicht die Signifikanz sogar die höchste Stufe ($p < 0,001$). Alle Werte bis zum Versuchsende schwanken zwischen 7,37 und 7,36.

Beim Vergleich beider Kurven finden sich signifikante Unterschiede drei ($p < 0,001$), fünf ($p < 0,01$) sowie sieben, neun und elf Minuten nach der Fentanylgabe (jeweils $p < 0,05$). Doxapram ist also in der Lage, den von Fentanyl verursachten Abfall des pH-Wertes vollständig aufzuheben. Im Vergleich zwischen den beiden Versuchsgruppen muß eine pH-Wert anhebende Wirkung von Doxapram bis zur 11. Minute angenommen werden. Zu späteren Zeitpunkten findet man keinen signifikanten Unterschied mehr zwischen den Werten von Gruppe 1 und Gruppe 2.

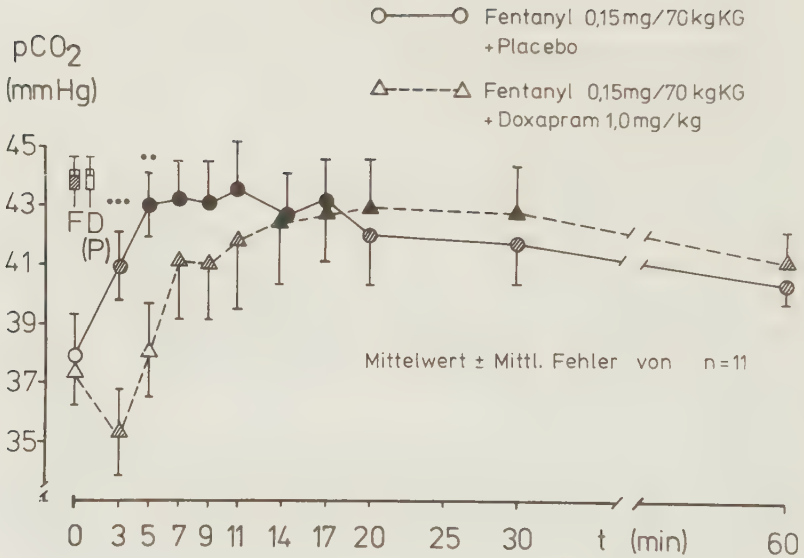


Abb. 3: Verhalten des Kohlendioxidpartialdruckes ($p\text{CO}_2$ in mm Hg) vor und nach der Gabe von Fentanyl und Placebo (Versuch 1) und Fentanyl und Doxapram (Versuch 2). Wiedergegeben ist der Mittelwert $\pm$ mittlerer Fehler von $n = 11$ Probanden.
Dosierung, Zeichen- und Statistikcode wie in Abb. 1.

Die in Abbildung 3 dargestellten Kurven geben das Verhalten des Kohlendioxidpartialdruckes während der Versuche wieder. Bei einem Ausgangswert von $37,4 \pm 1,1$ (Gruppe 2) bzw. $37,9 \pm 1,4$ (Gruppe 1) kommt es in der Fentanyl-Placebo-Gruppe bereits drei Minuten nach der Fentanylinjektion zu einem Anstieg ($p < 0,05$) auf $40,9 \pm 1,2$ mm Hg. Im weiteren Verlauf bewegen sich die Werte bis zur 17. Minute um 43,0 mm Hg (alle $p < 0,001$ gegenüber dem Basalwert) und bleiben noch bis zum Versuchsende (60. min: $40,3 \pm 0,7$ mm Hg) gegenüber dem Ausgangswert erhöht ($p < 0,05$).

Im Gegensatz dazu kommt es in Gruppe 2 zunächst zu einem Abfall ($p < 0,05$) des $p\text{CO}_2$ auf $35,3 \pm 1,5$ mm Hg, der aber schon ab der 5. Minute in einen Anstieg übergeht. Von der 7. bis zur 11. Minute finden sich bereits leicht ($p < 0,05$) erhöhte Werte ($41,1$ und $41,7$ mm Hg), anschließend bis zur 30. Minute stärker ($p < 0,001$) erhöhte Werte bis fast auf 43,0 mm Hg. Erst der 60-Minutenwert fällt wieder etwas ab, liegt aber mit $41,1 \pm 1,1$ noch deutlich über ($p < 0,05$) dem Ausgangswert.

Vergleicht man beide Kurven miteinander, so scheint Doxapram bis zur 11. Minute den Anstieg des $p\text{CO}_2$ nach Fentanyl zumindestens teilweise zu hemmen. Signifikante Unterschiede sind aber nur in der 3. ($p < 0,001$) und 5. Minute ($p < 0,01$) nach der Fentanylgabe nachweisbar. In der 14. Minute sind die Werte in beiden Serien gleich; ab der 20. Minute liegt die Gruppe 2 sogar etwas, jedoch nicht signifikant, höher als Gruppe 1.

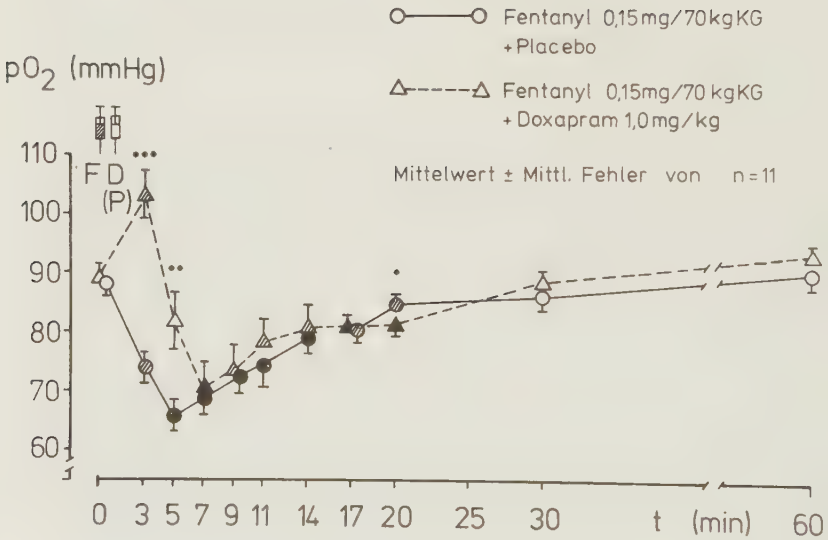


Abb. 4: Verhalten des Sauerstoffpartialdruckes (pO_2 in mm Hg) vor und nach Gabe von Fentanyl und Placebo (Versuch 1) oder Fentanyl und Doxapram (Versuch 2). Wiedergegeben ist der Mittelwert $\pm$ mittlerer Fehler von $n = 11$ Probanden.
Dosierung, Zeichen- und Statistikcode wie in Abb. 1.

Praktisch ein Spiegelbild der $p\text{CO}_2$ -Kurve ist die in Abbildung 4 gezeigte Kurve des Sauerstoffpartialdruckes. Überall, wo man in Abbildung 3 einen Anstieg beobachten kann, findet man hier einen Abfall und umgekehrt. Vom Basalwert $88,0 \pm 1,9$ mm Hg ausgehend, fällt die Kurve der Gruppe 1 schon in der 3. Minute auf $73,9 \pm 2,7$ mm Hg ab ($p < 0,05$). Noch deutlicher ($p < 0,001$) erniedrigte Werte finden sich zwischen der 5. und 14. Versuchsminute mit einem Minimum bei fünf Minuten ($65,7 \pm 2,6$). Anschließend steigt die Kurve wieder an, liegt aber in der 17. und 20. Minute noch niedriger ($p < 0,05$) als der Ausgangswert. Die letzten beiden Punkte der Kurve unterscheiden sich nicht mehr statistisch vom Basalwert.

Doxapram (Gruppe 2) führt nach 3 Minuten zunächst zu einem Ansteigen ($p < 0,05$) des $p\text{O}_2$ vom Basalwert $89,3 \pm 1,9$ auf $103,2 \pm 4,0$ mm Hg. Danach kommt es zu einem jähen Abfall des $p\text{O}_2$ unter den Ausgangswert und ab der 7. Minute verlaufen beide Kurven praktisch deckungsgleich bis zum Versuchsende.

Beim Vergleich beider Kurven fallen die signifikant höheren Werte der Gruppe 2 in der 3. ($p < 0,001$) und 5. Minute ($p < 0,01$) auf. Der in der 20. Minute gegenüber der Gruppe 1 erniedrigte ($p < 0,05$) Wert der Gruppe 2 dürfte wohl eher zufälliger Natur sein und nicht einem wirklichen Unterschied der beiden Versuchsgruppen zu diesem Zeitpunkt entsprechen. Die von Doxapram induzierte Atemstimulation verhindert also nur in den ersten fünf Minuten nach der Fentanylgabe den Abfall des $p\text{O}_2$, hat aber augenscheinlich danach keinen Einfluß mehr auf ihn.

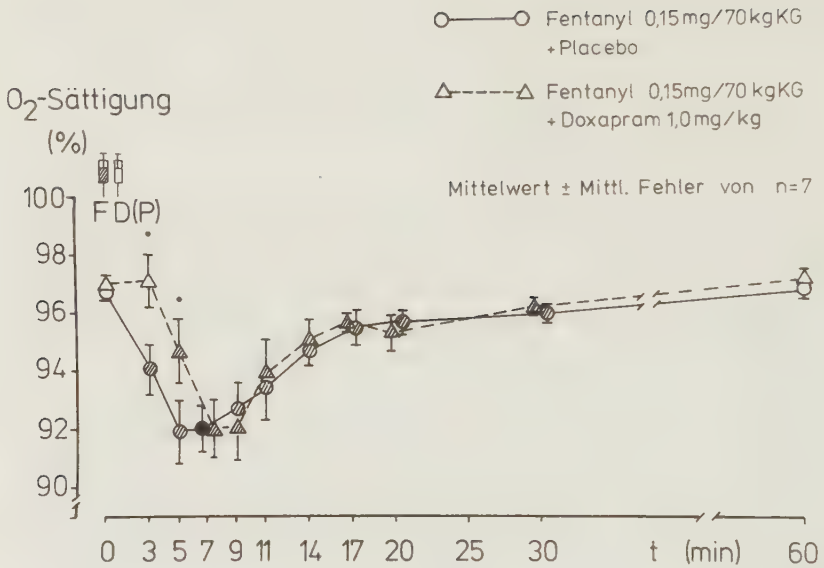


Abb. 5: Verlauf der Sauerstoffsättigung (in %) vor und nach der Gabe von Fentanyl und Placebo (Versuch 1) oder Fentanyl und Doxapram (Versuch 2). Wiedergegeben ist der Mittelwert $\pm$ mittlerer Fehler von n = 7 Probanden.

Dosierung, Zeichen- und Statistikcode wie in Abb. 1.

In Abbildung 5 ist die Sauerstoffsättigung der beiden Versuchsgruppen aufgezeichnet. Sie wurde im Gegensatz zu den anderen Meßwerten nur bei sieben Probanden bestimmt. Ähnlich wie bei dem in Abbildung 4 dargestellten Verlauf des pO_2 , verursacht die Injektion von 0,15 mg pro 70 kg KG Fentanyl (Gruppe 1) von der 3. bis zur 30. Minute danach einen Abfall der O_2 -Sättigung (alle Werte $p < 0,05$ gegenüber dem Basalwert). Ausgehend von einem Nullwert von $96,7 \pm 0,2\%$, fällt die Kurve bis zur 5. Minute ab ($91,9 \pm 1,1\%$) und steigt von der 9. Minute an langsam wieder. Den Ausgangswert erreicht die Kurve aber erst wieder nach 60 Minuten.

1,0 mg pro kg KG Doxapram (Gruppe 2) verhindert einen O_2 -Sättigungsabfall drei Minuten nach der Fentanylgabe, doch ist der 5-Minutenwert mit $94,7 \pm 1,1\%$ bereits gegenüber dem Ausgangswert erniedrigt ($p < 0,05$). Ab der 7. Minute verlaufen die Kurven von beiden Versuchsgruppen auf gleichem Niveau bis einschließlich der 60. Minute.

Im Vergleich zwischen den beiden Kurven finden sich signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) in der 3. und 5. Minute. Die Wirkdauer des Doxapram auf den pO_2 und die Sauerstoffsättigung (Abbildungen 4 und 5) liegt demnach bei ungefähr 5 Minuten.

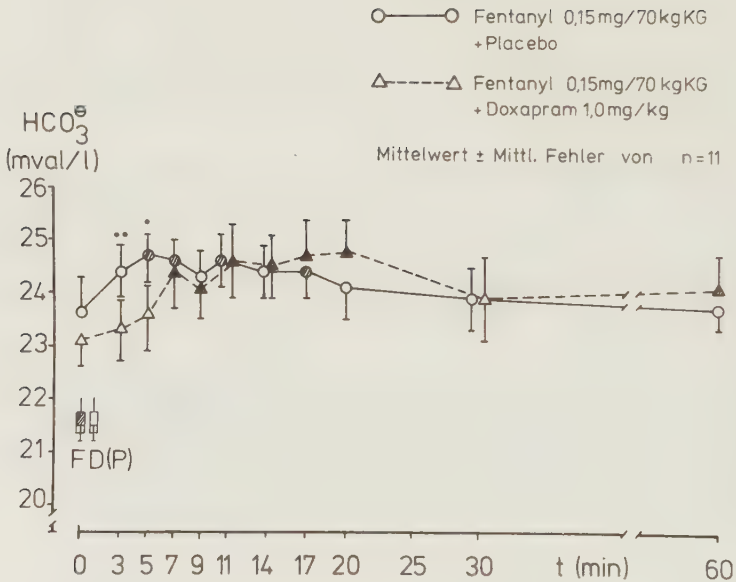


Abb. 6: Verhalten des Standard-Bicarbonates vor und nach der Gabe von Fentanyl und Placebo (Versuch 1) und Fentanyl und Doxapram (Versuch 2). Wiedergegeben ist der Mittelwert $\pm$ mittlerer Fehler von $n = 11$ Probanden. Dosierung, Zeichen- und Statistikcode wie in Abb. 1.

In der Abbildung 6 ist der Verlauf des Standardbicarbonats dargestellt. In der Gruppe 1 kommt es ab der 5. Minute zu einem leichten ($p < 0,05$) Anstieg des HCO_3^- auf $24,7 \pm 0,4$ mval pro l (Ausgangswert: $23,6 \pm 0,7$ mval/l). Im weiteren Verlauf sind ebenfalls die Werte der 7., 11. und 17. Minute signifikant ($p < 0,05$), die der 9., 14. und 20. Minute jedoch nicht signifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöht. Der 60-Minutenwert ist mit $23,7 \pm 0,4$ mval pro l praktisch wieder in Höhe des Basalwertes.

In der Gruppe 2 findet man von der 7. bis zur 20. Minute gegenüber dem Ausgangswert ($23,1 \pm 0,5$ mval/l) erhöhte ($p < 0,001$) Werte. Dabei liegt der 9-Minutenwert mit $24,1 \pm 0,6$ niedriger als der 7-, 11-, 14-, 17- und 20-Minutenwert (alle $> 24,4$ mval/l) und erreicht nur die Signifikanz von $p < 0,05$. Der 30-Minutenwert unterscheidet sich nicht vom Ausgangswert, wohingegen der 60-Minutenwert wieder mit $24,1 \pm 0,6$ mval pro l erhöht ($p < 0,05$) ist.

Im Vergleich beider Kurven miteinander findet man statistisch signifikante Unterschiede wiederum nur in der 3. ($p < 0,01$) und 5. Minute ($p < 0,05$) nach der Fentanylgabe. Ab der 7. Minute finden sich dann keine Unterschiede mehr. Die Tatsache, daß der HCO_3^- -Anstieg der Gruppe 2 höhere Signifikanzstufen erreicht, mag in dem gegenüber der Gruppe 1 leicht erniedrigten Ausgangswert sowie dem kleineren mittleren Fehler in Gruppe 2 begründet sein. Die Wirkdauer des Analeptikum auf das Standardbicarbonat liegt somit ebenfalls bei zirka fünf Minuten.

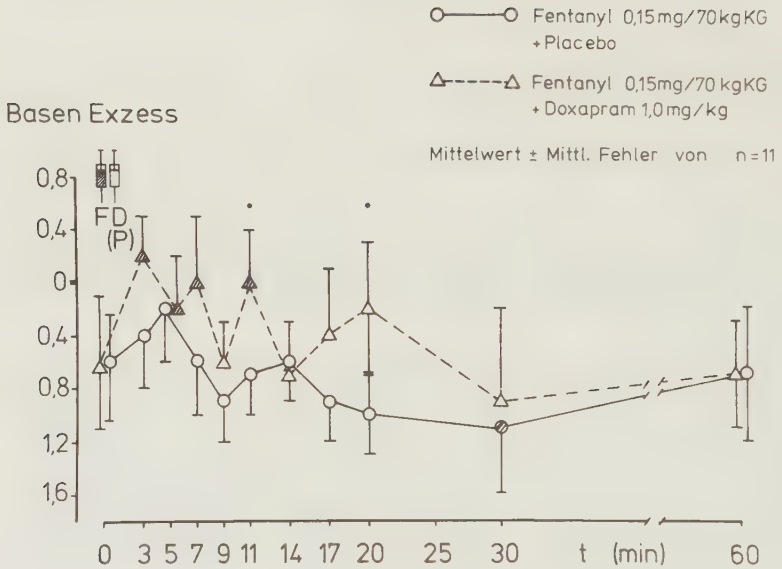


Abb. 7: Verhalten des Basenüberschusses (Basenexzeß) vor und nach der Gabe von Fentanyl und Placebo (Versuch 1) oder von Fentanyl und Doxapram (Versuch 2). Wiedergegeben ist der Mittelwert $\pm$ mittlerer Fehler von $n = 11$ Probanden.
Dosierung, Zeichen- und Statistikcode wie in Abb. 1.

Abbildung 7 gibt den Verlauf des Basenüberschusses wieder. Beide Gruppen haben einen Ausgangswert von $-0,6$ bzw. $-0,64$. Die Werte der Gruppe 1 schwanken zwischen $-0,2$ und $-1,1$. Ein einziger Wert (30.Minute) unterscheidet sich statistisch vom Basalwert ($p < 0,05$).

In der Gruppe 2 finden sich erhöhte ($p < 0,05$) Werte in der 3., 5., 7. und 11. Minute, alle übrigen Werte unterscheiden sich nicht signifikant vom Ausgangswert.

Vergleicht man die beiden Kurven, so bemerkt man Unterschiede ($p < 0,05$) in der 11. und 20. Minute nach der Fentanylgabe. Wegen der starken Oszillationen beider Kurven kommen diese Unterschiede wohl aber nur zufällig zustande. Es handelt sich in beiden Serien nur um uncharakteristische Veränderungen, denn keiner der hier gezeigten Werte liegt außerhalb vom Normbereich.

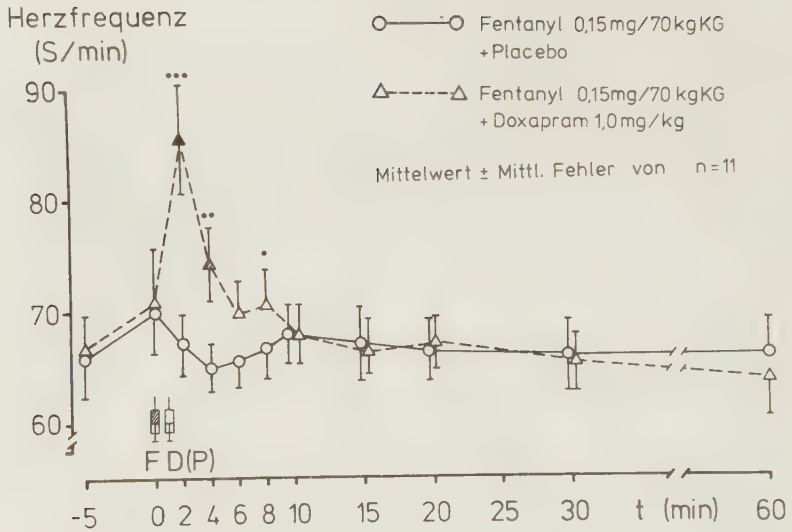


Abb. 8: Verhalten der Herzfrequenz (in Schlägen/min) vor und nach der Gabe von Fentanyl und Placebo (Versuch 1) oder von Fentanyl und Doxapram (Versuch 2). Wiedergegeben ist der Mittelwert $\pm$ mittlerer Fehler von $n = 11$ Versuchspersonen.

Dosierung, Zeichen- und Statistikcode wie in Abb. 1.

c) Kreislauf

Abbildung 8 gibt den Verlauf der Herzfrequenz wieder. In Gruppe 1 findet sich während des gesamten Versuches kein Wert, der sich vom Ausgangswert ($65,7 \pm 3,6$ Schläge/min) statistisch unterscheidet. Der Anstieg zwischen dem Wert fünf Minuten vor der Injektion und dem Ausgangswert dürfte als Reaktion auf die bevorstehende Injektion zu werten sein.

Im Gegensatz zu Gruppe 1 sieht man bei Gruppe 2 schon in der 2. Minute, also eine Minute nach der Doxapramgabe, einen jähen Frequenzanstieg ($p < 0,001$) von $66,6 \pm 3,2$ auf $85,6 \pm 4,8$ S pro Minute. Auch der 4-Minutenwert liegt mit $74,3 \pm 3,4$ S pro Minute noch oberhalb ($p < 0,05$) des Ausgangswertes. Ab der 6. Minute finden sich bis zum Versuchsende keine gegenüber dem Basalwert statistisch veränderte Werte.

Vergleicht man beide Kurven miteinander, so erkennt man höhere Pulsraten während der ersten acht Minuten (2 min: $p < 0,001$, 4 min: $p < 0,01$ und 8 min: $p < 0,05$) in der Gruppe 2. Ab der 10. Minute verlaufen beide Kurven dann beinahe identisch bis zum Versuchsende. Doxapram führt also zu einer Herzfrequenzsteigerung während der ersten sieben Minuten nach seiner Injektion.

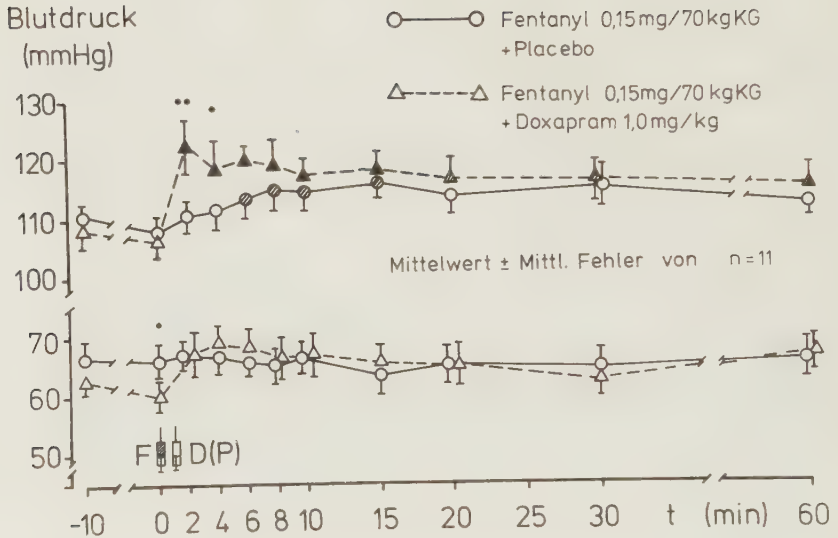


Abb. 9: Verhalten von systolischem (obere zwei Kurven) und diastolischem Blutdruck (untere zwei Kurven) in mm Hg vor und nach der Gabe von Fentanyl und Placebo (Versuch 1) oder von Fentanyl und Doxapram (Versuch 2). Wiedergegeben ist der Mittelwert $\pm$ mittlerer Fehler von $n = 11$ Probanden.

Dosierung, Zeichen- und Statistikcode wie in Abb. 1.

In der Abbildung 9 sind die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte dargestellt. Bei den diastolischen Werten finden sich weder in Gruppe 1 noch in Gruppe 2 Werte, die von den Ausgangswerten statistisch verschieden sind. Der Unterschied zwischen beiden Kurven ($p < 0,05$) zum Zeitpunkt 0 dürfte lediglich zufälliger Natur sein. Fentanyl scheint also weder allein noch zusammen mit Doxapram den diastolischen Blutdruck zu beeinflussen.

Der systolische Blutdruck hingegen steigt bei Gruppe 1 leicht ab der 2. Minute an und liegt von der 6. bis zur 15. Minute signifikant ($p < 0,05$) über dem Ausgangswert von $110,5 \pm 2,2$ bzw. $107,8 \pm 2,7$ mm Hg. Danach kehrt die Kurve bis zum Versuchsende wieder zum Ausgangsniveau zurück.

Die Kurve der Gruppe 2 (Ausgangswerte: $108,2 \pm 3,0$ und $106,4 \pm 3,0$ mm Hg) steigt bereits eine Minute nach der Doxapramgabe (2. Minute) abrupt auf $122,3 \pm 4,5$ mm Hg an und bleibt auf einem Niveau oberhalb von 117 mm Hg bis zur 15. Minute (alle Werte: $p < 0,001$). Die Werte von der 20. bis zur 60. Minute liegen zwischen 116,4 und 114,6 mm Hg und damit ebenfalls noch oberhalb ($p < 0,05$) der Ausgangswerte.

Beim Vergleich der beiden systolischen Blutdruckkurven sieht man signifikante Unterschiede in der 2. ($p < 0,01$) und 4. Minute ($p < 0,05$). Ab der 10. Minute nach der Fentanylgabe zeigen die beiden Kurven keinen Unterschied mehr.

Da schon Fentanyl allein einen geringen Anstieg des systolischen Blutdruckes hervorruft, addieren sich in diesem Falle die Wirkungen beider Medikamente zu dem hochsignifikanten und andauernden Blutdruckanstieg in der Gruppe 2. Einschränkend muß bemerkt werden, daß der maximale Anstieg nur etwa 15 mm Hg ausmacht und daß alle Werte trotz hoher Unterschiede untereinander noch eindeutig im Normbereich liegen.

Mittelwertkurven aus 11 VF

(Fentanyl: 0,15mg/70kgKG + Doxapram mg/kgKG
bzw. Placebo)

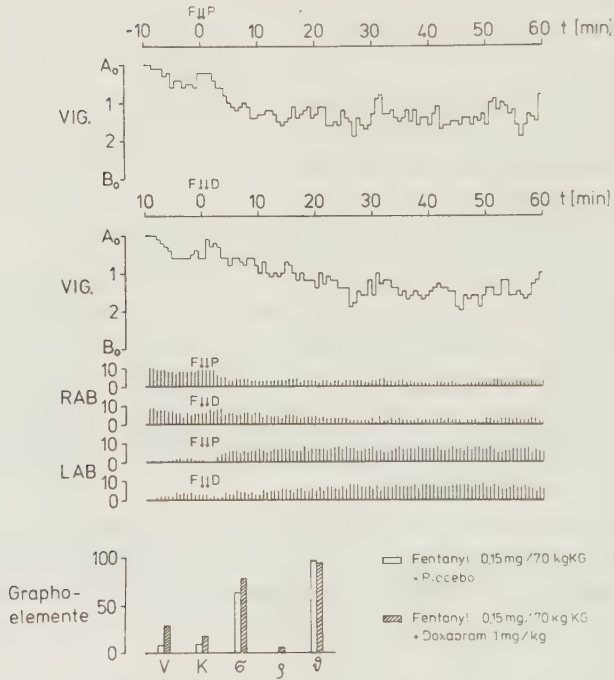


Abb. 10: Wiedergabe der nach den EEG-Mitschriften erstellten Vigilanzstadien (obere zwei Kurven), der Oculogramauswertung von RAB und LAB (rasche und langsame Augenbewegungen) (mittlere vier Kurven) und der Graphoelemente (Säulendiagramm). Wiedergegeben ist der Mittelwert + mittlerer Fehler von 11 Probanden. Die Kurve von Versuch 1 (Fentanyl und Placebo) ist jeweils die obere einer Kurvenpaars. Im Säulendiagramm kommt Versuch 1 durch weiße und Versuch 2 durch schraffierte Säulen zur Darstellung. Dosierung wie in Abb. 1.

d) EEG

1. Vigilanzstadium

In Abbildung 10 kommen im oberen Teil die Vigilanzstadien zur Darstellung. An der oberen Kurve (Gruppe 1) erkennt man deutlich die sedierende Wirkung von Fentanyl, die schon fünf Minuten nach der Injektion ihr Maximum (zwischen A_1 und A_2) erreicht und bis zum Versuchsende auf diesem Niveau verbleibt.

Im Gegensatz dazu wirkt Doxapram (zweite Kurve von oben) dem Eintritt des sedierenden Effektes von Fentanyl entgegen und verzögert die Zunahme der Vigilanzindizien bis etwa zur 20. Minute.

2. Oculogramme

Aus den im mittleren Teil der gleichen Abbildung aufgezeichneten Oculogrammen ist ersichtlich, daß die raschen Augenbewegungen (RAB) gut mit den Vigilanzstadien übereinstimmen. Bei Gruppe 1 (erste Kurve) werden sie schneller und stärker reduziert als bei Gruppe 2 (zweite Kurve), wo sie zunächst sogar etwas reichlicher werden und damit eine motorische Ruheaktivität ausdrücken. Die Doxapramwirkung verliert sich ebenfalls um die 20. Minute.

Die langsamen Augenbewegungen (LAB) verhalten sich exakt reziprok zu den RAB. In Gruppe 1 (dritte Kurve) treten sie häufiger auf und nehmen schneller zu als in Gruppe 2 (vierte Kurve). Auch hier erkennt man also den aufschiebenden Effekt des Doxaprams auf die sedierende Wirkung von Fentanyl bis etwa zur 20. Minute.

3. Graphoelemente

Im unteren Teil der Abbildung 10 sind in Form eines Säulendiagrammes die Graphoelemente dargestellt. Sie zeigen lediglich geringgradige Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen, denen man aufgrund der kleinen Anzahl und der großen Streubreite zwischen den Versuchspersonen keine Bedeutung zumessen darf.

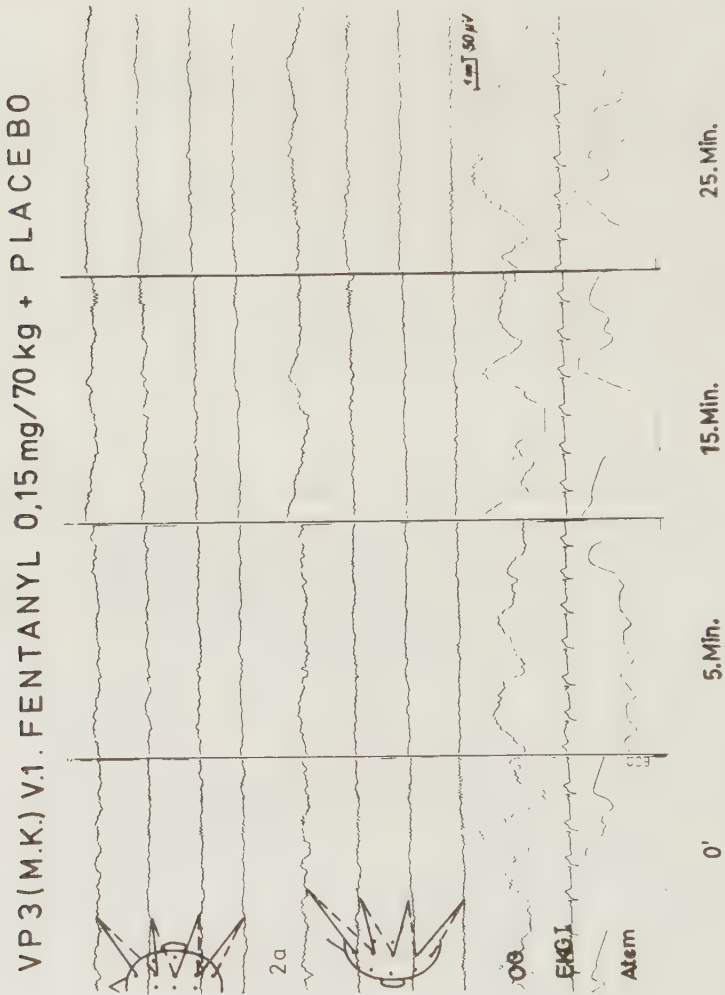


Abb. 11: Ausgewählte Abschnitte der EEG- und Oculogramm-, Puls- und Atemfrequenzmitschrift der Versuchsperson 3 (M.K.) beim Versuch 1 (Fentanyl und Placebo).

4. Ausgewählte EEG-Beispiele und Individualhypnogramme

Auf den folgenden vier Abbildungen finden sich von der Versuchsperson 3 (M.K.) typische Phasen aus der EEG-, Oculogramm-, Puls- und Atemfrequenzmitschrift (Abb. 11 und 13) und die Individualhypnogramme mit Herz-, Atemfrequenz und Blutdruck (Abb. 12 und 14). Dabei stammen die Abbildungen 11 und 12 von Versuchsserie 1 (Fentanyl und Placebo), Abbildungen 13 und 14 von Versuchsserie 2 (Fentanyl und Doxapram).

Zu Abbildung 11:

Ausgangsverhalten (0. min) mit regelmäßiger, spindeliger 10/sec-Tätigkeit von 20 bis 30 μ volt. Im Oculogramm (OG) rasche Augenbewegungen des Wachzustandes. Im EKG Sinusrhythmus mit respiratorischen Pulsfrequenzschwankungen von 53 bis 56 pro Minute.

Fünf Minuten nach der Fentanylgabe sieht man niedrige, gemischte, rasche und langsame Tätigkeit. Langsame pendelförmige Augenbewegungen im OG. EKG unverändert mit Sinusrhythmus. Im Pneumotachogramm apnoische Periode. 15. und 25. Minute nach der Injektion: Im EEG gemischte langsame und rasche Tätigkeit, entsprechend A_2 . Pendelförmige Augenbewegungen im OG und leichte Verlangsamung der Herzfrequenz auf unter 50 Schläge pro Minute im EKG. Atemfrequenz langsam, Atmung tief.

VP 3, Versuch .I (Fentanyl + Placebo) MK, 30 J, 80 kg

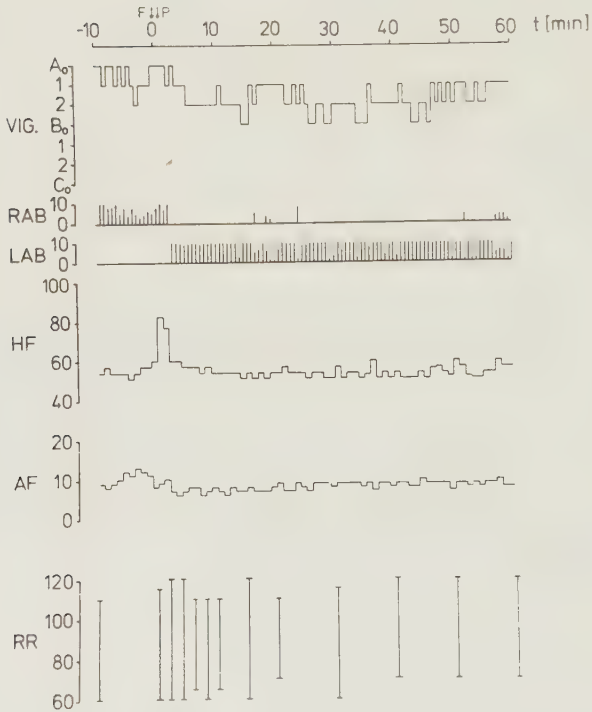


Abb. 12: Einzelhypnogramm der Versuchsperson (V P) 3 (M.K.) beim Versuch 1 (Fentanyl und Placebo) bestehend aus Vigilanzstadien, Oculogramm, Herz-, Atemfrequenz und Blutdruck.

Parallel dazu zeigt das Individualhypnogramm (Abb. 12) von Versuch 1 zunächst eine zehnminütige Adaptationszeit. Danach (0. Minute) kommt es durch die Injektion von Fentanyl zu einem kontinuierlichen Absinken der Vigilanzstadien von A_0 auf B_0 und bis etwa zur 50. Minute zu einem Verbleiben auf dem Niveau zwischen A_2 und B_0 (Schläfrigkeit-Einschlafen). Unmittelbar nach der Injektion von Fentanyl gehen auch die raschen in langsame Augenbewegungen über. Letztere beherrschen beinahe bis zum Versuchsende das Oculogrammbild. Die Pulsfrequenz zeigt einen kurzzeitigen Anstieg unmittelbar nach der Injektion von Fentanyl von etwa 54 auf maximal 83 Schläge pro Minute. Dieser Effekt ist aber bereits nach zwei Minuten wieder verschwunden. Der Blutdruck bleibt praktisch unverändert während des gesamten Versuches, wohingegen die Atemfrequenz nach Fentanylgabe deutlich absinkt. (Siehe auch Abb. 1).

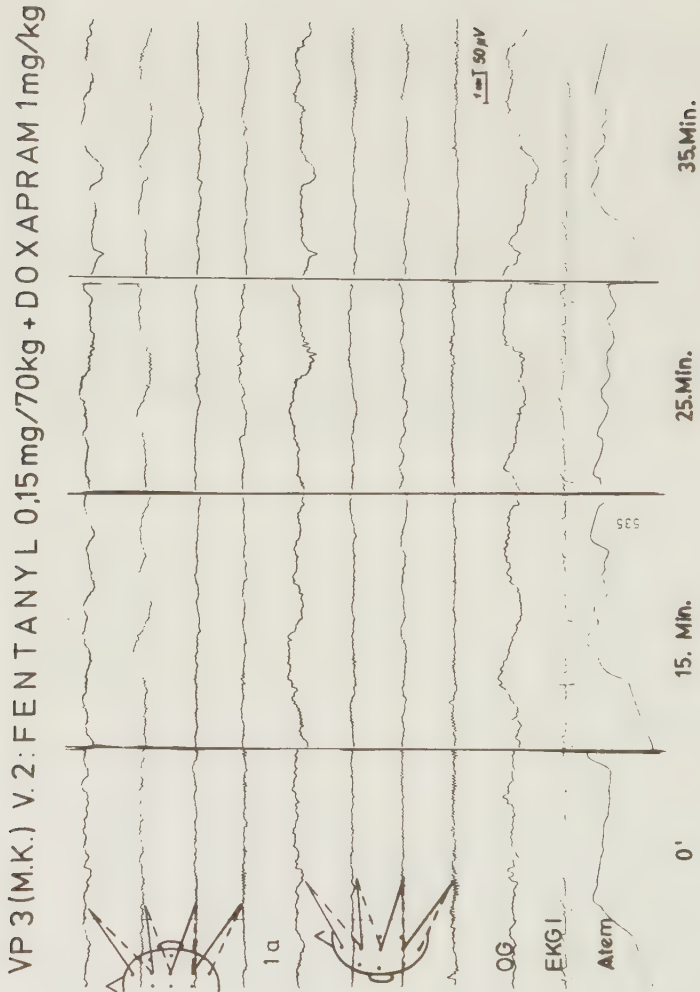


Abb. 13: Ausgewählte Abschnitte der EEG- Oculogramm-, Puls- und Atemfrequenzmitschrift von Versuchsperson 3 (M.K.) beim Versuch 2 (Fentanyl und Doxapram).

Abb. 13:

0. Minute: Normales Ausgangsverhalten mit spindeliger 10 bis 11/ sec-Tätigkeit, im EKG Sinusrhythmus und regelmäßige Atmung. 15. Minute (nach der Injektion von Fentanyl zum Zeitpunkt 0 und Doxapram eine Minute danach): Anhaltende Alpha-Tätigkeit, zeitweilig niedrig, entsprechend dem Stadium A_1 (Schläfrigkeit). Im Oculogramm einzelne langsame Augenbewegungen, im EKG Sinusrhythmus (Frequenz 64 Schläge pro Minute), tiefe Atmung. 25. Minute: Im EEG gemischte langsame und rasche Tätigkeit, entsprechend A_2 , langsame Augenbewegungen, Puls auf 50 Schläge pro Minute verlangsamt und Pneumotachogramm vorübergehend sehr langsam und flach. 35. Minute: Gemischte langsame und rasche Tätigkeit entsprechend A_2 , langsame Augenbewegungen, Puls wieder angestiegen auf 65 Schläge pro Minute, Atmung langsam und tief.

VP 3 Versuch II (Fentanyl + Doxapram) M.K. 30 J., 80 kg

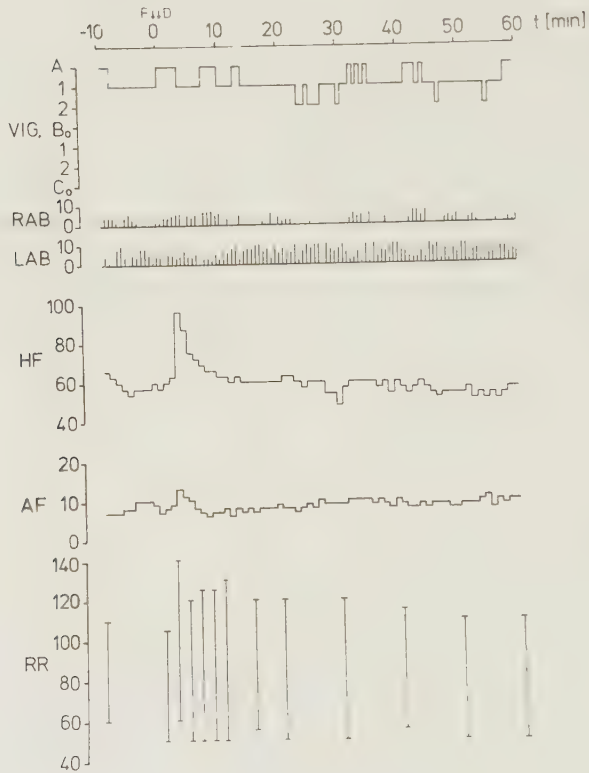


Abb. 14: Einzelhypnogramm der Versuchsperson 3 (M.K.) beim Versuch 2 (Fentanyl und Doxapram) bestehend aus Vigilanzstadien, Oculogramm, Herz-, Atemfrequenz und Blutdruck.

Abb. 14:

Nach zehnminütiger Adaptationszeit erfolgt die Fentanylgabe, eine Minute später gefolgt von Doxapram. Vigilanzkriterien schwanken zunächst zwischen A_0 und A_1 (Wachzustand - Schläfrigkeit) und erreichen erst gegen die 25. Minute das Stadium A_2 .

Im Gegensatz zu Versuch 1 (Abb. 12) erreichen sie nicht das Stadium B_0 . Im Oculogramm sieht man zunächst nur vereinzelt langsame Augenbewegungen, die aber dann ab der 20. Minute doch deutlich überwiegen. Die Pulsfrequenz steigt eine Minute nach Doxapram von 60 auf maximal 96 Schläge pro Minute und verbleibt noch bis zur 5. Minute auf 70 S/min. Der systolische Blutdruck steigt nach der Doxapramgabe von 105 auf 140 mm Hg und verbleibt zwischen 120 und 130 mm Hg bis zur 30. Minute. Die Atmung wird kurzzeitig angeregt, erreicht aber bereits nach fünf Minuten wieder das Ausgangsniveau.

Der Vergleich der Abbildungen 11 und 12 (Versuch 1) mit den Abbildungen 13 und 14 (Versuch 2) zeigt nach Fentanyl und Placebo länger anhaltende Schläfrigkeitsstadien bis hin zum ersten Einschlafstadium. Die langsamen Augenbewegungen überwiegen deutlich im Versuch 1. Die Atemfrequenz wird früher und deutlicher reduziert als in Versuch 2. Nach der kombinierten Gabe von Fentanyl und Doxapram finden sich geringere Vigilanzschwankungen, kürzere Schläfrigkeitsphasen und früheres Zurückkehren zum Ausgangsverhalten. Der systolische Blutdruck zeigt den typischen, in Abb. 9 bereits für das Gesamtkollektiv gezeigten, Anstieg nach der Doxapramgabe.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Doxapram das von Fentanyl geprägte Verhalten bis etwa zur 20. Versuchsminute beeinflussen kann.

TABELLE 3

SUBJEKTIVE UND OBJEKTIVE SYMPTOME DER VERSUCHSPERSONEN NACH DER GABE VON
 0,15 mg/70 kg KG FENTANYL UND PLACEBO ODER 0,15 mg/70 kg KG FENTANYL UND
 1,0 mg/kg KG DOXAPRAM

SYMPTOM	FENTANYL + PLACEBO	FENTANYL + DOXAPRAM
Euphorie	3	4
Schwindel	5	5
Angst	0	0
Hyperaktivität	0	2
Wärmegefühl	5	10
Schwitzen	3	9
Juckreiz	0	0
Müdigkeit	5	5
Atemnot	0	0
Engegefühl in der Brust	1	0
Atemzwang	2	7
Übelkeit	3	5
Erbrechen	1	0

e) Probandenbefragung

Die Ergebnisse der Probandenbefragung sind in Tabelle 3 zusammengefaßt. Größere Unterschiede fanden sich dabei in den Rubriken Wärmegefühl (Gruppe 1: 5x und Gruppe 2: 10x), Schwitzen (G. 1: 3x und G. 2: 9x), Zwang zu schnellem Atmen (G. 1: 2x und G. 2: 7x) und Hyperaktivität (G. 1: 0x und G. 2: 2x). Übelkeit (G. 1: 3x und G. 2: 5x) trat in beiden Serien annähernd gleich häufig auf. Die Probanden gaben aber an, daß die Übelkeit nach Fentanyl und Placebo unmittelbar nach der Injektion eintrat und insgesamt länger anhielt als bei den Versuchen mit Doxapram. In den Fällen, in denen Übelkeit auch in der Doxapramgruppe angegeben wurde, trat diese erst zwischen der 20. und 30. Minute auf, zu einem Zeitpunkt also, zu dem die Doxapramwirkung nach allen hier gezeigten Parametern schon vollständig abgeklungen war.

Müdigkeit trat in beiden Versuchsserien gleich oft auf (je 5x). Bei Gruppe 1 schliefen jedoch zwei Versuchspersonen fest ein, während dieselben im Doxapramversuch zwar eine ähnliche Müdigkeit beobachteten, aber keinen Schlaf finden konnten.

IV. Diskussion

Aus den Ergebnissen, die in den Abbildungen 1 bis 7 dargestellt sind, bestätigt sich, daß das Analgetikum Fentanyl selbst in der relativ geringen Dosierung von 0,15 mg pro 70 kg KG eine deutliche Atemdepression verursacht. Dies ist in völliger Übereinstimmung mit früheren Arbeiten (7, 55).

Der Pathomechanismus dieser Atemdepression ist dabei wie folgt anzunehmen: wahrscheinlich durch direkten Angriff am Atemzentrum kommt es primär zu einer Verminderung der Atemfrequenz (Abb. 1) und des Atemzugvolumens (14). Dadurch wird der Gasaustausch in der Lunge herabgesetzt, und es kommt zu einer Anhäufung von CO_2 (Abb. 3) bei gleichzeitigem Abfall des pO_2 (Abb. 4) und der Sauerstoffsättigung (Abb. 5). Der akute Sauerstoffmangel führt zu einer vermehrten Umstellung von aeroben zu anaeroben Metabolismus und somit zu einer vermehrten Lactatbildung (52). Durch die Anhäufung von sauren Valenzen kommt es nun zu dem Abfall des pH-Wertes (Abb. 2) nach der Fentanylgabe. In der Folge versucht die Niere die respiratorische Azidose zu kompensieren und setzt vermehrt Bicarbonat frei (Abb. 6). Aus der Basenüberschußkurve (Abb. 7) erkennt man, daß die Kompensationsmechanismen ausreichen, um größere Schwankungen zu vermeiden.

Ausgehend von diesem Modell einer respiratorischen Azidose kann man nun die Wirkung von Doxapram beobachten und beurteilen. Wie dabei aus den Abbildungen ersichtlich ist, müssen sich die Beobachtungen vorwiegend auf die ersten sechs bis sieben Minuten nach der Gabe konzentrieren, da danach kein eindeutiger direkter Effekt von Doxapram auf die Blutgasparameter mehr nachzuweisen ist. Dies deckt sich mit den Angaben des Herstellers und verschiedenen Untersuchungen (56, 57, 64) bei denen eine fünf- bis zwölfminütige Wirkdauer festgestellt wurde.

Unmittelbar nach der Gabe von Doxapram geschieht, vermutlich durch eine deutliche Erhöhung des Atemzugvolumens (28, 56) und weniger durch eine Steigerung der Atemfrequenz (Abb. 1) genau das Entgegengesetzte der nach Fentanyl beobachteten Vorgänge: der Gasaustausch in der Lunge wird erhöht, und es erfolgt ein

deutlicher Abfall des $p\text{CO}_2$ (Abb. 3) und Anstieg des $p\text{O}_2$ (Abb. 4). Die Sauerstoffsättigung bleibt dabei unverändert (Abb. 5). Durch vermehrtes Abrauchen von CO_2 in der Lunge, nehmen insgesamt die sauren Valenzen im Plasma ab, und der pH-Wert steigt an (Abb. 2) (20). Mit abklingender Doxapramwirkung setzt sich in der Folge das länger wirkende Fentanyl immer mehr durch.

Zusammenfassend läßt sich aufgrund der Blutgasanalysen sagen, daß Doxapram in der Lage ist, eine von Fentanyl induzierte Atemdepression zu verhindern, aber die Wirkdauer des Analeptikum ist zu kurz, um dies über den gesamten Wirkzeitraum von Fentanyl zu tun. Dazu müßte Doxapram nicht als intravenöse Einzeldosis, sondern als Dauerinfusion (26, 53, 54) oder intramuskulär (21) gegeben werden.

In der klinischen Praxis sieht sich der Anästhesist oftmals in der Situation, daß er an ambulanten Patienten, die sich einem kleinen chirurgischen Eingriff unterziehen, Kurznarkosen durchführen muß. Immer häufiger wird zum Zwecke der Analgesie hierbei Fentanyl eingesetzt in einer Dosierung wie in der hier vorliegenden Untersuchung. Verläßt nun nach fünf oder zehn Minuten der Patient wieder den Operationssaal, ist die atemdepressori-sche Wirkung des Analgetikum noch nicht vollständig abgeklungen. Soll man und kann man in dieser Situation Doxapram einsetzen, um der Atemdepression entgegenzutreten?

Diese Frage kann aufgrund der vorliegenden Untersuchungen nicht eindeutig beantwortet werden, da Doxapram nur unmittelbar nach Fentanyl und nicht zu späteren Zeitpunkten injiziert worden ist, und da seine Wirkdauer wesentlich kürzer als die des Fentanyls ist. Oftmals, besonders in einer Phase, in der die Atemdepression durch Analgetika schon im Abklingen begriffen ist, reicht aber ein kurzer Weckreiz aus, um die Spontanatmung postoperativ wieder ingangzusetzen. Es ist sehr wahrscheinlich, daß in einer solchen Situation ein spezifischer Reiz, der direkt in die Steuerung der Atmung eingreift, eine gleich gute oder sogar noch bessere Wirkung hat.

Ein Einsatz von Doxapram sollte aber nicht uneingeschränkt in Erwägung gezogen werden (63, 67, 69). Aus den Abbildungen 8 und

9 ist erkennbar, und aus der Literatur ist bekannt (7, 31, 34, 43, 59, 62, 65), daß Doxapram zu einer deutlichen Steigerung der Herzfrequenz führt bei gleichzeitigem Anstieg des systolischen Blutdrucks.

Es ist zweifelhaft, ob man einem insuffizienten Altersherzen eine derartige zusätzliche Kreislaufbelastung zumuten darf. Neuere Untersuchungen (4) haben ergeben, daß es unmittelbar nach der Doxapramgabe durch die erforderliche Mehrarbeit des Herzens (siehe auch Abb. 8 und 9) zu einem erhöhten Sauerstoffbedarf kommt. Wenn ein insuffizientes Myocard den Perfusionsdruck im Koronarsystem nicht ausreichend erhöhen kann, ist zu erwarten, daß das Sauerstoffangebot trotz erhöhtem pO_2 akut den O_2 -Bedarf unterschreiten kann und die Herzinsuffizienz zunimmt.

An dieser Stelle sei erwähnt, daß bei einem Probanden (M.B.) während des Doxapramversuches von der 7. Minute bis zum Versuchsende eine Bradyarrhythmie auftrat mit drei bis 13 Extrasystolen pro Minute.

Ein weiterer Punkt sind die Wirkungen von Doxapram auf das ZNS (18, 19). Neuere Untersuchungen weisen zwar bei der atemstimulierenden Wirkung der Substanz vorwiegend auf periphere Angriffspunkte hin (Chemorezeptoren am Glomus caroticum (29, 30, 33, 44)), doch sind auch bei der vorliegenden Versuchsserie zentrale Effekte zu beobachten gewesen. Darauf weist einerseits die Probandenbefragung hin (Einfluß auf Thermoregulation, Schlafverhalten, Auslösung von Hyperaktivität und Nausea), andererseits aber auch die EEG-Analyse, wo sich die Wirkung in einer geringen Reduktion der durch Fentanyl hervorgerufenen Sedierung ausdrückt. Im Vergleich zu anderen Analeptika muß man aber betonen, daß die zentralen Nebenwirkungen von Doxapram gering sind (42, 46, 59) und daß, wenn man schon ein Analeptikum zum Einsatz kommen lassen will, Doxapram vor anderen Mitteln vorzuziehen ist (8, 15, 22, 64).

Unter diesen Gesichtspunkten bietet sich die Anwendung von Doxapram in folgenden Situationen an:

- 1) Unmittelbar nach der Narkose, um als Antagonist die von Analgetika induzierte Atemdepression zu kompensieren (44, 47, 50).
- 2) Bei einer postnarkotischen Apnoe, um differentialdiagnostisch zwischen verbliebener zentraler Hemmung und neuromuskulärer Blockade zu unterscheiden (58, 66).
- 3) In der postoperativen Phase zur Auslösung des "physiologischen Seufzers", der oftmals durch Schmerzen oder Schmerzmittel unterdrückt wird (12, 68).
- 4) Bei Patienten mit chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen (45, 53, 54), bei denen durch Sauerstofftherapie das vermehrte O_2 -Angebot den Atemstimulus abschwächt und damit zu einer weiteren CO_2 -Anhäufung führt. Hier kann Doxapram den Atemstimulus wieder verstärken.
- 5) Bei "blinder" nasotrachealer Intubation, um das Vorgehen durch Hyperventilation zu vereinfachen (6).
- 6) Bei der Bronchoskopie unter Neuroleptanalgesie, um die optimale Ventilation der Patienten zu gewährleisten (1, 2).
- 7) Während der Entwöhnung von Langzeit-beatmeten Patienten, deren spontaner Atemtrieb noch zu schwach ausgebildet ist (49).
- 8) Bei der primären Apnoe der Neugeborenen, um die Spontanatmung in Gang zu setzen (23, 25, 48, 60).
- 9) Bei durch Medikamentenintoxikationen hervorgerufener Atemdepression und Coma (13, 37).

V. Zusammenfassung

Analgetika haben neben ihrer schmerzstillenden ebenfalls eine atemdepressorische Wirkung. Bei vergleichenden Untersuchungen von Antagonisten gegen diese unerwünschte Nebenwirkung, stellte sich das Analeptikum Doxapram Hydrochlorid als wirksamste und zugleich spezifischste Substanz heraus. In der vorliegenden Arbeit dient eine durch das Analgetikum Fentanyl induzierte Atemdepression als Modell, die Wirkung von Doxapram zu analysieren. In Form einer randomisierten Doppelblindstudie wurde dabei elf gesunden männlichen Versuchspersonen Fentanyl 0,15 mg pro 70 kg KG zusammen mit Placebo (Versuchsserie 1) oder mit Doxapram 1,0 mg pro kg KG (Versuchsserie 2) intravenös verabreicht. Beim Versuch 1 kam es zu einer Atemdepression (Atemfrequenzminderung) und in der Folge zu einer respiratorischen Azidose (Abfall des pH-Wertes, des pO_2 und Anstieg des pCO_2). Durch die Gabe von Doxapram (Versuch 2) konnten Atemdepression und respiratorische Azidose über fünf Minuten lang aufgeschoben werden. Danach schien das Analeptikum aber keine Effekte mehr auf die gemessenen Blutgasparameter zu haben.

An den während der Versuche abgeleiteten EEG-Kurven zeigte sich in Gruppe 1 deutlich die sedierende Wirkung des Fentanyls, die im Versuch 2 durch Doxapram bis zu 20 Minuten verzögert wurde.

Die Kreislaufüberwachung (Herzfrequenz und Blutdruck) zeigte, daß Fentanyl allein keinen Einfluß auf den Puls und einen nur minimalen positiven Effekt auf den systolischen Blutdruck hat. Nach Doxapram hingegen (Versuch 2) kam es zu einem deutlichen Anstieg der Herzfrequenz ($p < 0,001$) und des systolischen Blutdrucks ($p < 0,001$) innerhalb der ersten fünf Minuten nach der Gabe. Das Wirkmaximum wurde bereits eine Minute nach Doxapram erreicht.

Als Nebenwirkung von Doxapram wurde eine Stimulierung von vegetativen Zentren beobachtet, die sich in Schwitzen, Wärmegefühl, motorischer Unruhe und Schlafunterdrückung manifestierte.

Die kurze Wirkdauer und die bei insuffizienten Herzen bedenkliche brüske Steigerung der Herzarbeit schränken die Einsatzmöglichkeit des Analeptikum ein.

Mögliche Anwendungsbereiche werden in der Diskussion ausführlich erörtert.

VI. Literaturverzeichnis

- 1) Arnold, F.S., Wood, W.B., Morrow, D.H., Haley, J.V.:
Clinical effects of respiratory stimulation with Doxapram
hydrochloride during neuroleptanalgesia for bronchoscopy.
Anes. Analg. 52, 643 (1973)
- 2) Bechthold, A.A., Murray, W.J.:
Innovar induced respiratory depression.
Anes. Analg. 47, 395 (1968)
- 3) Bruce, R.B., Pitts, J.E., Pinchbeck, F., Newman, J.:
Excretion, distribution, and metabolism of doxapram
hydrochloride.
J. Med. Phar. Chem. 8, 157 (1965)
- 4) Brückner, J.B., Heß, W., Schneider, E., Schweichel, E.:
Kreislaufstimulation durch Doxapram.
Anaesthesist 26, 156 (1977)
- 5) Corrsen, G., Domino, E.F., Sweet, R.B.:
Neuroleptanalgesia and anesthesia.
Anes. Analg. 43, 748 (1964)
- 6) Davies, J.A.:
Blind nasal intubation using Doxapram hydrochloride.
Br. J. Anesth. 40, 361 (1968)
- 7) De Castro, G., Mundeleer, P.:
Anesthesia without sleep: neuroleptanalgesia.
Acta Chir. Belg. 58, 689 (1959)
- 8) De la Torre, J.C., Rowed, D.W.:
A new respiratory stimulant?
J. Clin. Pharmacol. 14, 345 (1974)

- 9) Doenicke, A.:
Klinische Pharmakologie in "Lehrbuch der Anaesthesiologie, Reanimation und Intensivtherapie", Hrsgb.: Benzer, H., Frey, R., Hügin, W., Mayrhofer, O., 4. Aufl. S. 151 Springer Verlag, Berlin (1977)
- 10) Dopkin, A.B., Israel, J.S., Byles, P.A.:
Innovar-nitrous oxide anesthesia in normal man.
Canad.Anesth.Soc.J. 11, 41 (1964)
- 11) Dundee, J.W., Gupta, P.K., Jones, C.J.:
Modification of the analgetic action of Pethidin and Morphine by three opiate antagonists, a respiratory stimulant (Doxapram) and an analeptic (Nikethamide).
A study using experimental pain stimulus in man.
Br.J.Pharmacol. 48, 326 (1973)
- 12) Dundee, J.W., Gupta, P.K., Jones, C.J., Walker, F.S.:
Opiate analgesia without respiratory depression: a study in postoperative patients.
Br.J.Anesth. 45, 642 (1973)
- 13) Dundee, J.W., Gray, R.C., Gupta, P.K.:
Doxapram in the treatment of acute drug poisoning.
Anesthesia 29, 710 (1974)
- 14) Eckenhoff, J.E., Helrich, M., Hege, M.J.D., Jones, R.E.:
Respiratory hazards of opiates and other narcotic analgesics.
Surg.Gynec. Obstet. 101, 701 (1955)
- 15) Eckenhoff, J.E., Richards, R.A.:
Pharmacological limitations of analeptic therapy.
Physiol.Pharmacol.Physician 1, 1 (1966)
- 16) Edwards, G., Leszczynski, C.O.:
A double blind trial of five respiratory stimulants in patients in acute respiratory failure.
Lancet 2, 226 (1967)

- 17) Fabre, P., Escale, F., Izquierdo, C., Sabathié, M.:
Etude des effets ventilatoires et cardio-circulatoires du
chlorhydrate de Doxapram en période post-opératoire
immédiate (à propos de 30 cas).
Ann.Anesth.Franç. 15, 319 (1974)
- 18) Funderburk, W.H., Alphin, R.S.:
Electrical changes in the CNS produced by a new respira-
tory stimulant AHR 619.
Fed.Proc. 21, 2, 324 (1962)
- 19) Funderburk, W.H., Oliver, K.L., Ward, J.H.:
Electrophysiologic analysis of the site of action of
Doxapram hydrochloride.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 151, 360 (1966)
- 20) Gandy, J.H., Green, M., Coloigner, M.:
Etudes des effets ventilatoires du chlorhydrate de doxa-
pram par enregistrement capnographique et mesure des gaz
du sang et du pH artériel.
Ann.Anesth.Franç. 12, 743 (1971)
- 21) Gasser, J.C., Belville, J.W.:
Die isolierte und kombinierte Wirkung von Doxapram und
Pentazozin auf die Atmung.
Anaesthesist 24, 526 (1975)
- 22) Grote, B.:
Analeptika.
Anaesthesist 26, 155 (1977)
- 23) Gupta, P.K., Moore, J., Lewis, M.A., Dundee, J.W.:
Clinical trial of doxapram hydrochloride in the resusci-
tation of the newborn.
Br.J.Anaesth. 44, 626 (1972)
- 24) Gupta, P.K., Dundee, J.W.:
Alterations in response to somatic pain associated with
anaesthesia, XXII: Nikethamide, Doxapram and Naloxone.
Br.J.Anaesth. 45, 497 (1973)

- 25) Gupta, P.K., Moore, J.:
The use of Doxapram in the newborn.
J.Obstet.Gynecol.Br.Commonw. 80, 1002 (1973)
- 26) Gupta, P.K., Dundee, J.W.:
The effect of an infusion of Doxapram on morphine
analgesia.
Anaesthesia 29, 40 (1974)
- 27) Gupta, P.K., Dundee, J.W.:
Morphine combined with Doxapram or Naloxone. A study
of post-operative pain relief.
Anaesthesia 29, 33 (1974)
- 28) Hennes, H.H., Osterkamp, E.:
Doxapram Hydrochlorid (Dopram) und sein Einfluß auf die
Ventilationsgrößen bei der wachen Versuchsperson.
Anaesthesist 15, 241 (1966)
- 29) Hirsch, K., Wang, S.C.:
Mechanics of specific respiratory stimulant action of
Doxapram.
Fed.Proc. 31, 372 (1972)
- 30) Hirsch, W.H., Wang, S.C.:
Selective respiratory stimulating action of doxapram
compared to pentylene tetrazol.
J.Pharmacol.Exp.Ther. 189, 1 (1974)
- 31) Huffington, P., Craythorne, N.W.:
Effect of Doxapram on heart rhythm during anaesthesia
in dog and man.
Anes.Analg. 45, 558 (1966)
- 32) Janssen, P.:
Zur Frage des Abbaus und der Ausscheidung der bei der
Neuroleptanalgesie zur Anwendung kommenden Pharmaka.
Anaesthesist 14, 1033 (1965)

- 33) Kato, H., Buckley, J.P.:
Possible sites of action of the respiratory stimulant
effect of doxapram hydrochloride.
J.Pharmacol.Exp.Ther. 144, 260 (1964)
- 34) Kim, S., Winnie, A.P., Collins, V.J., Shoemaker, W.C.:
Hemodynamic responses to Doxapram in normovolemic and
hypovolemic dogs.
Anes.Analg. 50, 705 (1971)
- 35) Kugler, J.:
Elektroenzephalographie in Klinik und Praxis.
2. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1966)
- 36) Kuschinsky, G., Lüllmann, H.:
Pharmakologie, 5. Auflage, Georg Thieme Verlag,
Stuttgart (1972)
- 37) Lareng, L., Vaysse, C., Cathalo, B.:
Utilisation du chlorhydrate de Doxapram dans le traite-
ment des comas toxiques médicamenteux.
Cahiers d'Anesth. 19, 8 (1971)
- 38) Leszczynski, S.O., Edwards, G.:
The toxicity of five respiratory stimulants. A compa-
rative study.
Clin.Trials J. 7, 320 (1970)
- 39) Loomis, A.L., Harvey, E.N., Hobart, G.A.:
Distribution of disturbance patterns in the human
electroencephalogram with special reference to sleep.
J.Neurophysiol. 1, 413 (1938)
- 40) Lundsford, C.D., Cale, A.D., Ward, J.W. et al.:
A new series of CNS stimulants.
J.Med.Chem. 7, 302 (1964)

- 41) Mauro, A.L., Labartino, L., Mojdehi, E., Reynolds, B.:
Use of doxapram hydrochloride to restore respiration in
anaesthetized man.
Am.J.Med.Sci. 250, 269 (1965)
- 42) Merin, R.G., Boba, A.:
Electroencephalographic effect of Doxapram hydrochloride
in humans.
Acta Anaesth.Scand.Suppl. 23, 36 (1966)
- 43) Miller, M.J., Fiedler, H.T.:
Pharmacologic effects of doxapram in the awake human.
J.Am.Geriatr.Soc. 13, 160 (1965)
- 44) Mitchell, R.A., Herbert, S.A.:
Potencies of Doxapram and hypoxia in stimulating carotic
body chemoreceptors and ventilation in anaesthetized cats.
Anaesthesiology 42, 559 (1975)
- 45) Moser, K.M., Luchsinger, P.C., Adamson, J.S.:
Respiratory stimulation with intravenous doxapram in
respiratory failure.
N.Engl.J.Med. 288, 427 (1973)
- 46) Noe, F.E., Borillo, N., Greifenstein, F.E.:
Use of a new analeptic doxapram hydrochloride during
general anaesthesia and recovery.
Anes.Analg. 44, 206 (1965)
- 47) Noe, F.E.:
Respiratory stimulation with Doxapram hydrochloride
during the anaesthesia recovery period.
Anes.Analg. 45, 479 (1966)
- 48) Perez-Tamayo, L., Herrera-Parra, S., Belmar-Aninones, A.:
Effect of doxapram hydrochloride on the depressed newborn.
Exerpt.Med.Intern.Congr.Ser. n^o 200, 1027 (1968)

- 49) Plaut, M.R., Gifford, R.R., Jacobsen, P.M.:
Recovery from central respiratory failure and administration of Doxapram to a patient with a brainstem lesion.
Anesthesiology 38, 596 (1973)
- 50) Po, B.T., Watson, R.L., Hansen, H.R.:
Arousal time following intravenous anesthetic agents, Methoxital and Thiopental: Effect of Doxapram hydrochloride.
Anes.Analg. 47, 446 (1968)
- 51) Polak, A., Plum, F.:
Comparison of new analeptics in barbiturate poisoned animals.
J.Pharmacol.Exp.Ther. 145, 27 (1964)
- 52) Rapoport, S.M.,:
Medizinische Biochemie, 5. Aufl. S. 388 und 578,
VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin (1969)
- 53) Riordan, J.F., Sillett, R.W., Mc Nicol, M.W.:
A controlled trial of doxapram in acute respiratory failure.
Br.J.Dis.Chest. 69, 57 (1975)
- 54) Riordan, J.F., Sillett, R.W., Mc Nicol, M.W.:
Response to a respiratory stimulant (Doxapram) in severe respiratory failure.
Br.*J.Dis.Chest* 68, 39 (1974)
- 55) Ritzow, H.:
Über den atemdepressorischen Effekt von Morphin und Fentanyl und seine Beeinflussbarkeit durch Morphin-antagonisten.
Anaesthesist 22, 425 (1973)
- 56) Sanchez-Salazar, A.A., Pembleton, W.E., Banerjee, E.M.:
Doxapram hydrochloride as a respiratory stimulant in anaesthetized man.
Anesthesiology 24, 808 (1963)

- 57) Siker, E.S., Mustafa, K., Wolfson, B.:
The analeptic effects of doxapram hydrochloride on thio-
pentone induced depression.
Br.J.Anaesth. 36, 216 (1964)
- 58) Siker, E.S.:
Postanaesthetic respiratory depression.
Anes.Analg. 44, 253 (1965)
- 59) Soma, L.R., Kenny, R.:
Respiratory, cardiovascular, metabolic and electro-
encephalographic effects of doxapram hydrochloride in
the dog.
Am.J.Vet.Res. 28, 191 (1967)
- 60) Smith, B.E., Maya, F.:
Resuscitation of the depressed newborn.
Anesthesiology 26, 549 (1965)
- 61) Stephen, C.R., Talton, J.:
Investigation of doxapram as a postanesthetic respi-
ratory stimulant.
Anes.Analg. 43, 628 (1964)
- 62) Stephen, C.R., Talton, J.:
Effects of Doxapram on the electrocardiogram during
anesthesia.
Anes.Analg. 45, 783 (1966)
- 63) Wang, S.C., Hirsch, K.D.:
Doxapram.
Lancet 1, 1314 (1973)
- 64) Ward, J. W., Franko, B.V.:
A new centrally acting agent (AHR 619) with marked
respiratory stimulating, pressor and awakening effects.
Fed.Proc. 21, 325 (1962)

- 65) Ward, J.W., Gilbert, D.L., Franko, B.V.:
Toxicologic studies of doxapram hydrochloride.
Tox.Appl.Pharmacol. 13, 242 (1968)
- 66) Winnie, A.P., Collins, V.J.:
The Doxapram Test: a new technique for the differential
diagnosis of apnoea.
Anesthesiology 26, 265 (1965)
- 67) Winnie, A.P., Collins, V.J.:
The search for a pharmacologic ventilator.
Acta Anaesth.Scand.Suppl. 23, 63 (1966)
- 68) Winnie, A.P., Gladish, J.T., Angel, J.T. et al.:
Chemical respirogenesis, II: Reversal of postoperative
hypoxemia with the "pharmacological sigh".
Anes.Analg. 50, 1043 (1971)
- 69) Winnie, A.P.:
Chemical respirogenesis: A comparative study.
Acta Anaesth.Scand. 51, 1 (1973)
- 70) Wolfson, B., Siker, E.S., Ciccarelli, H.:
Double blind comparison of doxapram, ethamivan and
methylphenidate.
Am.J.Med.Sci. 249, 391 (1965)

Ich danke

Herrn Professor Dr. med. Alfred Doenicke für die Überlassung des Themas und besonders für die tatkräftige Unterstützung bei der Realisation der Arbeit,

Herrn Prof. Dr. med. K.J. Kugler und Frau M. Laub für die Auswertung der Elektroenzephalogramme

und nicht zuletzt Herrn Dr. med. B. Grote für die Hilfe in technischen und methodischen Fragen.

LEBENS LAUF

Am 18.9.1947 wurde ich in Herrsching am Ammersee geboren.

Im Alter von sechs Wochen siedelte ich mit meinen Eltern nach Polen über, wo ich aufgewachsen und zur Schule gegangen bin.

1954 bis 1961 Grundschule in Ruciane-Nida.

1961 bis 1965 Lyzeum und Abitur in Pisz

1965 bis 1971 Medizinstudium an der Medizinischen Akademie
in Bialystok.

25. 6.1971 Staatsexamen (Approbation)

9.10.1971 Heirat mit Dr. med. Arndt Gutzeit und anschlie-
ßend Übersiedlung nach Deutschland.

12.10.1974 Geburt unserer Tochter Ines Karolina

Von Oktober 1972 bis September 1974 Facharztweiterbildung im
Fach Anästhesie an der Universität Genf.

Von November 1975 bis heute Facharztweiterbildung in der
Anaesthesieabteilung der Chirurgischen Poliklinik der Universi-
tät München.

